

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-502388

(43) 公表日 平成10年(1998) 3月3日

(51) IntCl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 9/70	3 4 3	7822-4C	A 6 1 K 9/70
	3 7 0	7822-4C	
// A 6 1 K 31/415		9454-4C	31/415
47/48		7433-4C	47/48
			Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願平8-504133	(71) 出願人	ウルッチ、アルト オラビ
(86) (22) 出願日	平成7年(1995) 6月20日		フィンランド共和国、フィン-70420 ク
(85) 翻訳文提出日	平成9年(1997) 1月7日		オビオ、イソカリ 29
(86) 国際出願番号	P C T / F I 9 5 / 0 0 3 5 8	(71) 出願人	スチーネン、マルヤ リーッタ
(87) 国際公開番号	W O 9 6 / 0 1 6 2 6		フィンランド共和国、フィン-71800 シ
(87) 国際公開日	平成8年(1996) 1月25日		ーリンイエルビ、リーサンチエ 2 ベー
(31) 優先権主張番号	9 4 1 3 8 6 6 . 6		7
(32) 優先日	1994年7月8日	(71) 出願人	パローネン、チモ ベッテリ
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		フィンランド共和国、フィン-70620 ク
			オビオ、キピネカツ 32
		(74) 代理人	弁理士 朝日奈 宗太 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮ドラッグデリバリーシステム

(57) 【要約】

少なくとも1つの治療剤を供給するための制御された放出経皮システムであって、(a) イオン化された形態の治療剤および(b) 水を吸収すると緩衝溶液に変換するpH調整剤および(c) シクロデキストリン、シクロデキストリン誘導体およびシクロデキストリンポリマーよりなる群から選ばれた環状化された多糖であって、該環状化された多糖が治療剤と包接錯体を形成することにより、緩衝液における治療剤の溶解度を改善することが可能となる環状化された多糖からなる貯蔵部ならびにイオン化された形態のまたは包接錯体の治療剤を実質的に透過させないが、水およびイオン化されていない治療剤を実質的に透過させるポリマーからなる貯蔵壁からなる経皮システム。本発明のシステムにより、弱酸または弱塩基の治療剤を、従来のシステムよりも患者間のばらつきが少なくなるように放出することが可能となる。

**【特許請求の範囲】**

1. 少なくとも1つの治療剤を供給するための制御された放出経皮システムであって、

(a) イオン化された形態の治療剤および

(b) 水を吸収すると緩衝溶液に変換するpH調整剤および

(c) シクロデキストリン、シクロデキストリン誘導体およびシクロデキストリンポリマーよりなる群から選ばれた環状化された多糖であって、該環状化された多糖が治療剤と包接錯体を形成することにより、緩衝液における治療剤の溶解度を改善することが可能となる環状化された多糖

からなる貯蔵部ならびに

イオン化された形態のまたは包接錯体の治療剤を実質的に透過させないが、水およびイオン化されていない治療剤を実質的に透過させるポリマーからなる貯蔵壁からなる経皮システム。

2. シクロデキストリン誘導体が2-ヒドロキシプロピルー $\beta$ -シクロデキストリンまたは2-ヒドロキシプロピルー $\gamma$ -シクロデキストリンである請求の範囲第1項記載の経皮システム。

3. 治療剤がデキサメデトミジンである請求の範囲第1項または第2項記載の経皮システム。

4. 貯蔵壁に含まれるポリマーがエラストマー型ポリマーである請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の経皮システム。

5. エラストマー型ポリマーが、シリコンポリマー類、

ポリイソブチレンおよびシリコンポリエチレンオキシドの共重合体類よりなる群から選ばれたポリマーである請求の範囲第4項記載の経皮システム。

6. 貯蔵部が、治療剤、環状化した多糖およびpH調整剤を含む1つのコアからなる請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の経皮システム。

7. 貯蔵部が複数の個々のコアからなり、各コアが治療剤、環状化した多糖およびpH調整剤を含む請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の経皮システム。

。

8. システムが貯蔵壁としてポリマー・マトリックスを含み、該マトリックスに複数の個々のコアが含まれる請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の経皮システム。

9. システムが貯蔵壁としてポリマー・メンブレンを含む請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の経皮システム。

10. 貯蔵壁が治療剤で充填される請求の範囲第1項から第6項までのいずれかまたは第9項記載の経皮システム。

11. システムがさらに、治療剤で充填される、速度を限定するポリマー・メンブレンからなる請求の範囲第1項から第7項までのいずれかに記載の経皮システム。

12. 治療剤とpH調整剤と環状化された多糖の貯蔵部を作成することならびにこれを貯蔵壁に接触させて置くことからなる請求の範囲第1項から第11項までのいずれかに記載のシステムの製造法。

13. 請求の範囲第1項の制御された放出経皮システムを患者に投与することからなる経皮ドラッグデリバリー

の方法。

**【発明の詳細な説明】****経皮ドラッグデリバリーシステム****技術分野**

本発明は、高分子デバイス (polymeric device) を用いる経皮ドラッグデリバリーに関する。さらに本発明は、安定な状態での薬物放出を広い範囲にわたって変化させうる経皮システムに関する。

**背景技術**

経皮デリバリーは多くの薬物に適した代替の経路による薬物投与である。一般的には、ドラッグデリバリーデバイスは、薬物放出の速度を決定する多孔性ではないポリマー類に基づいている。たとえば、薬物が溶解しているかもしくは分散している高分子メンブレンまたはポリマー・マトリックス (polymer matrix) により囲まれる薬物貯蔵部からなることができる。

一般的には、前記速度を限定するポリマーの薬物を分配する能力によって、ならびに高分子メンブレンやマトリックスでのポリマーの拡散性 (diffusivity) によって、経皮デリバリーシステムからの薬物放出は制御される。メンブレンへの分配は、貯蔵部と速度を限定するメンブレンとのあいだの薬物の分配係数により変動されうる。メンブレンまたはマトリックスでの拡散性は、メンブレンまたはマトリックスの化学的および物理的構造によって制御されうる。

従来の貯蔵デバイス技法には、経皮的に供給される薬

物が弱塩基であるかまたは弱酸であるばあい、いくつかの欠点を有する。第一に、たいていの弱酸および弱塩基はそれらが結晶性の塩類の形態のばあいにより安定である。それらの極性のために、放出速度を限定する多孔性ではないポリマーに塩類を分配することができず、したがって、デバイスから塩類が放出されない。第二に、遊離の酸および塩基がデリバリーデバイスに用いられるばあいは、放出速度を限定するポリマーに貯蔵されているあいだにそれらは分配される。このことにより、メンブレン中の薬物濃度に予測不可能な増加が生じ、デバイスを適用するとはじめに高速の薬物放出が生じる。臨床的には、初期に集中して放出されることによって安定した薬物濃度が体内で達成されるまでの時間の遅れが短

くなるが、同時にいくつかの薬物によっては皮膚の炎症が強められるかもしれない。

弱酸および弱塩基の薬物を貯蔵することに関する問題を克服しようとする試みが、米国特許第4781924号明細書に記載されている。この特許は経皮システムを開示しており、この経皮システムは、調製物の貯蔵の際に、活性型が酸または塩基のいずれかである治療剤を、この治療剤を含む貯蔵部から移動できない塩として、存在させるというシステムである。経皮用調製物はさらに、貯蔵のあいだは無水の粉末の形態で存在する活性化剤、酸または塩基を含む。経皮用調製物が皮膚の上に配置されると、皮膚からの水分がシステム中に拡散し、活性化剤に対応する酸溶液または塩基溶液へと変換させ、その溶液がさらに塩の形態の治療剤に対応する遊離の酸または塩基に変換させる。

前述のシステムは、貯蔵の問題に関して本質的に改良されたものであるが、多くのばあい固体の薬物粒子の溶解速度が薬物放出において速度を限定する要因となりうる。このために、薬物放出速度は活性化剤により制御されることができない。

弱塩基類／弱酸類の安定した状態での放出は、適切なpH調整用緩衝液を用いることにより制御することができる。経皮システムからの薬物の放出速度はデバイスによって重要な水準の（order）の範囲に渡って制御されることが可能であり、そのデバイスでは薬物の無水塩および適切なpH調整用緩衝液混合物が多孔性でないポリマーに分散しているかまたは封じ込められている（スーチネン（Sutinen）ら、イント・ジェイ・ファーム（Int J Pharm）62、113～118頁（1990））。システムでの水の吸水の際に、薬物の無水塩および緩衝液が溶解する。薬物のポリマーへの分配および薬物の放出速度は、溶解した薬物のイオン化の程度によって決定され、同様にpHによって制御される。イオン化されていない形態の薬物のみがポリマーに分配される。しかしながら、薬物の溶解度が問題となって、放出制御に対する緩衝液の適用性を限定するかもしれない。緩衝液のpHでの薬物の溶解度が低く（poor）、溶解速度が遅いことが、緩衝する混合物とポリマーにかわって薬物放出を制御するかもしれない。弱塩基はより高い

pHではイオン化されず、水溶性が低くなり、弱酸では反対のことになる。高いpHでは、水一溶解度が低い弱塩基が薬物放出を制御するかもしれない。

シクロデキストリンは、多数の化合物と包接錯体 (i

nclusion complex) を形成することができる環状のオリゴ糖である。シクロデキストリン分子の外側の表面は、通常水中でシクロデキストリンが溶解可能なように親水性であるが、シクロデキストリンの内側の空洞は事実上疎水性である。包接錯体は、疎水性化合物、たとえば薬物がシクロデキストリンの空洞に封じられるように水の媒体で通常形成される。形成される包接錯体は、薬物それ自身よりも水一溶解度が高いので、多くの化合物の水一溶解度はシクロデキストリンによって増大されうる。したがって、粉末の溶解速度がその最大溶解度と関連しているように、シクロデキストリンもまた、ほとんど溶解しない (poorly soluble) 化合物の水中での溶解速度を増加させる。

経皮ドラッグデリバリーシステムに対するシクロデキストリンの効果は、ゲルおよび親水性軟膏基剤のような親水性の賦形剤において研究されている。国際特許出願WO91/09592号パンフレットには、シクロデキストリンの包接錯体および活性物質の溶解によって薬物放出速度が制御される貯蔵層を有する経皮システムが記載されている。シクロデキストリンおよび活性物質はゲル様親水性賦形剤の状態である。

シクロデキストリンー薬物包接錯体の解離がミリ秒の水準できわめて速いことは知られている。WO91/09592号パンフレットに記載のシステムでは、遊離の薬物が放出されて皮膚に吸収されるように、錯体は解離する。したがって、放出速度ばかりではなく錯体と遊離の薬物とのあいだの平衡が、皮膚での薬物の透過によって制御される。WO91/09592号パンフレットに

記載の発明では、皮膚は速度を限定し、デキストリン包接錯体からの薬物の解離速度も決定する。この種のシステムの否定的な (negative) 特徴は、皮膚透過性がインビボでの薬物放出に重大に影響するということであり、患者の血中薬物濃度は、皮膚透過性がかなり異なるので、個体内および個体間で相当なばらつきを

示すであろう。

このように、経皮システムにおいて薬物をシクロデキストリン錯体の形態で含むことが可能であることが従来では知られている。しかしながら、本発明ではシステムからの薬物放出を制御するために前記錯体を用いるものではなく、また用いることを示唆するものでもない。

#### 発明の要約

本発明は、薬物として弱塩基および弱酸の安定な固体の塩を用い、広い範囲で薬物放出速度を調整しうる経皮ドラッグデリバリーシステムまたはデバイスを提供する。前記デリバリーシステムは、速度を限定するポリマーを変えることなく、安定な状態の薬物放出を広い範囲に渡って制御することが可能である。この効果はシクロデキストリンと適切なpH調整剤とを経皮システムに加えることによりえられる。放出される薬物が弱塩基のばあい、より高いpH値の緩衝溶液が供給速度を増大させる。薬物が弱酸のばあいは、より低いpHの緩衝溶液が供給速度を増大させる。放出速度をpH調整剤とポリマーにより制御可能とするために、経皮パッチにシクロデキストリンを用い、すべてのpH値で溶解速度を適切に維持することが可能である。放出速度を限定するポリマーを変えることまたは修飾することにより、放出動態を変化さ

せるさらなる可能性が提供される。

本発明は、少なくとも1つの治療剤を供給するための制御された放出経皮システムであって、

(a) イオン化された形態の治療剤および

(b) 水を吸収すると緩衝溶液に変換するpH調整剤および

(c) シクロデキストリン、シクロデキストリン誘導体およびシクロデキストリンポリマーよりなる群から選ばれた環状化された多糖であって、該環状化された多糖が治療剤と包接錯体を形成することにより、緩衝液における治療剤の溶解度を改善することが可能となる環状化された多糖

からなる貯蔵部ならびに

イオン化された形態のまたは包接錯体の治療剤を実質的に透過させないが、水お

よびイオン化されていない治療剤を実質的に透過させるポリマーからなる貯蔵壁からなる経皮システムを提供する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、薬物および添加剤がデバイスのコア（core）に乾燥状態またはビヒクルで存在する本発明の実施態様の模式図である。

図2は、薬物および添加剤がデバイスのコアにマイクロカプセルでまたは微小球で存在する本発明の実施態様を示す経皮ドラッグデリバリーシステムの模式図である。

図3は、速度を制御するポリマー・マトリックスにより囲まれるデバイスの小さな個々のコアに微小球または共沈物（coprecipitate）として薬物および添加剤が存

在する本発明の実施態様を示す経皮ドラッグデリバリーシステムの模式図である。

#### 詳細な説明

本発明の経皮ドラッグデリバリーシステムの基本的な構成要素は、貯蔵部と放出速度を限定する貯蔵壁である。図1および2に描かれているように、貯蔵部は、メンブレンでありうる放出速度を限定する貯蔵壁（2）によって囲まれている別々の巨視的なコア（1、3）からなりうる。また、各コアの貯蔵壁として働くポリマー・マトリックスに位置しうる複数の小さな個々のコアであってもよい（図3）。

コアは固体の安定した塩の形態で薬物を含む。薬物に加えて、コアは添加剤としてシクロデキストリンとpH調整剤を含む。また、コアは、薬物が位置し、放出に影響しない賦形剤（たとえば、シラスチック接着剤（Silastic adhesive）またはほかの半固形の賦形剤）を含みうる。任意にはポリマー・マトリックスは速度を限定するポリマー・メンブレン（polymer membrane）により囲まれることも可能である。システムは放出ライナー（liner）ならびに接着層および支持層を含むことも可能である。

pH調整剤は無水の形態であり、水と接触すると対応する酸、中性、アルカリ



緩衝液の溶液へと変換される。治療剤は固体の塩の形態であり、緩衝液によって対応する遊離の酸または遊離の塩基へと変換されうる。経皮システムからの治療剤の放出速度は、塩の形態の治療剤の制御された可溶化により、ならびに塩の形態の治療剤が

らその対応する遊離の酸または遊離の塩基の形態への制御された変換により調節される。

pH調整剤は、デバイスを皮膚に適用したのちに水がコアの中へ拡散すると、コア中のpHに影響を及ぼす。可能性のある賦形剤としては、リン酸塩の一塩基、二塩基および三塩基塩、トリス緩衝液、炭酸塩、炭酸水素塩、酢酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、ホウ酸塩、クエン酸塩、硝酸塩などがあげられる。システムのコアでえられたpHが緩衝溶液によって上昇するばあいは、コア中のイオン化されていない弱塩基の薬物のフラクションが増大し、多孔性でないポリマー・メンブレンへの薬物の浸透が増大する。弱酸のばあいには、pH調整緩衝剤によって低下したpHが、デバイスのコアから速度を限定するメンブレンを通過する透過を改善する。pH調整剤は、水の拡散でコア中への薬物放出速度を引き起こし、かつ制御する。しかしながら一般的には、イオン化されていない薬物のフラクションと薬物のポリマー／水分配が増大すると、同時に薬物の水一溶解度が減少し、時には徹底的に減少する。このことにより、ポリマーに分配されうる、利用可能な溶解した薬物の量が限定され、その結果、薬物の放出速度はpH調整剤およびポリマーへの分配現象により制御されることができなくなり、かわりに溶解度が限定される。デバイスのコアの中が高pHの弱塩基類のばあいおよび低pHの弱酸類のばあいに、水への可溶性が低いイオン化されていない形態の薬物の溶解度は、シクロデキストリン包接錯体によって改善されうる。デバイスのコアからポリマー・メンブレンへと遊離のイオン化されていない薬物が分配される際には、多量の薬物

が対応する錯体から放出される。こうして、コアのpHによって放出速度がすべてのpHで制御され、続いて遊離のイオン化されていない薬物がポリマー・メン

ブレンに分配、拡散される。本発明はデバイスによる薬物放出速度の適切な制御を提供し、薬物はパッチから予定されている薬物放出速度でシクロデキストリンから解離される。本発明では、体内の薬物濃度は患者間でのばらつきが少なくなるよう期待されている。

シクロデキストリン類は、シクロデキストリンの疎水性の空洞に薬物を錯体化することにより、多くの薬物の水一溶解度を増大させる。本発明では、無水のシクロデキストリンを、粉末の薬物とpH調整剤とともに混合物として用いる。増大した溶解度のために、薬物の溶解速度もまた増加し、おそらく安定な状態の薬物放出までの時間のずれが減少するであろう。水の吸収ののち、溶液中でより高い薬物濃度が達成されるが、溶解した薬物の一部分はシクロデキストリンとの錯体として存在する。錯体から、遊離のイオン化されていない薬物が高分子メンブレンに分配されるのと同じ速度で、薬物はすぐに放出される。シクロデキストリン-薬物錯体は多孔性ではないポリマー・メンブレンにおいて透過しない。

好適なシクロデキストリン類としては、限定されないが、中性シクロデキストリン類( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 型)、シクロデキストリン誘導体類(たとえば、アルキル化されたシクロデキストリン類、ヒドロキシアルキル化されたシクロデキストリン類、硫酸化されたシクロデキストリン類)、シクロデキストリンポリマー類( $\alpha$ 、 $\beta$ 、および/または $\gamma$ -シクロデキストリン類からなる)ならびに

枝分れしたシクロデキストリン類があげられる。

この放出を制御する技法は、すべての弱酸類および弱塩基類の塩類に適用することができ、塩類のイオン化されていない形態は、速度を制御するポリマーを通る適切な透過性を有する。

本発明の経皮システムからの治療剤の放出速度の制御は、治療剤の溶解度およびイオン化の程度によって支配されている。好適なpH調整剤(類)およびデバイスのコア中のpHを選択することにより、シクロデキストリンの種類を選択することにより、そして予め錯体化されるまたはデバイス中で混合される薬物とシクロデキストリンの量のモル比により所望の放出速度が達成される。

本発明のデバイスは様々な薬物の制御された放出に用いることが可能である。

とくにデバイスは水への溶解性が少ない薬物およびpH依存性溶解度プロフィールを有する薬物に用いることができる。このシステムによって供給されうる治療剤としては、限定されないが、ベータアドレノセプター遮断薬、鎮痛薬、抗不整脈剤、抗生剤、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、血圧降下薬、抗精神病薬、抗潰瘍化合物、気管支拡張薬、利尿薬、低血糖用化合物、副交感神経興奮薬、交感神経興奮薬および血管拡張薬があげられる。持続した期間に渡る薬物の投与または薬物の水一溶解度が低いために浸透性のデバイスのようなほかの手段により投与することが困難な薬物の投与に本発明のデバイスは有用である。本発明はまた、きわめてpH依存性の溶解度を有する薬物の投与にとくに有用である。たとえば、選択的 $\alpha 2$ -レセプターアゴニストであるデキサメデトミジン (dexmedetomidine) がこの種の化合物である。デキサメデトミジンは比較的親油性の弱塩基 (pH 7.4でのlog Pが2.8である) であり、その水性溶解度は、pHが増大するにつれて劇的に降下する。

本発明のドラッグデリバリーシステムでは、薬物と添加剤とを均質な粉末混合物として単に混合することができ、また共沈殿し、スプレー乾燥もしくは凍結乾燥することもできる。また、薬物および添加剤は、まさに放出を制御するポリマー・マトリックスに溶解し、分散することが可能である。それらは粉末混合物として、スプレー乾燥されるかまたは凍結乾燥された粉末としてまたは微粒子もしくはマイクロカプセルとして分散することが可能である。薬物およびシクロデキストリンをpH調整剤と混合するかわりに、薬物をシクロデキストリンと予め錯体として用いることも可能である。薬物-シクロデキストリン錯体は当業者によく知られている方法にしたがって調製されうる。たとえば、スプレー乾燥、凍結乾燥、捏和、共沈殿、粉碎、融解またはシーリング法が用いられうる。

デバイスの速度を限定する壁は好適な半透過性ポリマーである。これは、半透過性ポリマーはイオン化された塩をシステムのコアからポリマーを渡って透過させないが、シクロデキストリン-薬物-包接錯体は透過させることを意味する。ポリマーは水をコアの中へと適切に透過させる。ポリマーはイオン化されていな

い塩基または酸がコアからポリマーを渡る拡散をも可能とするが、イオン化された薬物または包接錯体または添加剤をデバイスから漏出させることはしない。システムのコア中の p

Hならびに薬物のイオン化の程度および可溶化の程度により、ポリマーへの薬物の分配量が決定する。

貯蔵壁を形成する好適な材料としては、限定されないが、シリコーンポリマー類、ポリイソブチレンとシリコーンポリエチレンオキシドとの共重合体類などのエラストマー型ポリマー類、ならびにエチレンビニルアセテート共重合体、ポリウレタンおよびポリヒドロキシエチルメタクリレートなどの好適な透過性を有するほかのポリマー類があげられる。1つのコア貯蔵システムの貯蔵壁は、ソルベントキャスティング、圧縮成形によって、ほかの既知の方法によって作製することができる。ポリマー・マトリックスは、圧縮、圧縮成形、射出成形、ソルベントキャスティングおよびほかの方法により作製することができる。

貯蔵壁を通して水が流入する速度は、親水性の添加剤（たとえば、マンニトール、ポリエチレングリコール類、グリセロール、ショ糖、塩化ナトリウム、塩化カリウムなど）をポリマーに加えることにより加速される。また、親水性薬物の放出速度は、貯蔵壁をさらに親水性にすることにより増大させることができる。

本発明の経皮システムの製造に適する種々の材料および方法は、たとえばエムアール ブランステッド (M. R. Brunstedt) およびジェイ エイ アンダーソン (J. A. Anderson) によるマテリアルズ・フォー・ドラッグ・デリバリー (Materials for drug delivery) (マテリアルズ・サイエンス・アンド・テクノロジー (Materials Science and Technology)、ア・コンプリヘンシブ・トリートメント (A Comprehensive Treatment)、カ

ーン、アール ダブリュー (Cahn, R. W.)、ハッセン、ピー、(Haasen, P.)、クラマー、イー ジェイ (Kramer, E. J.) (編者ら) 14巻、メディカル・アンド・デンタル・マテリアルズ (Medical and Dental Materials)、バイ シー エイチ (VCH)、バインハイム (Weinheim)、(1992) 374~413頁

) ; アール ダブリュー ベーカー (R. W. Baker) およびジェイ ヘラー (J. Heller) によるマテリアルズ・セレクション・フォー・トランスダーマル・デリバリー・システムズ (Materials selection for transdermal delivery systems) (トランスダーマル・ドラッグ・デリバリー (Transdermal Drug Delivery)、ハドグラフ、ジェイ (Hadgraf, J.) ガイ、アール エイチ (Guy, R. H.) (編者ら)、マルセル・デッカー・インク (Marcel Dekker Inc.) ニューヨーク、293~311頁) ; エイ エチーネ (A. Etienne) によるニュー・オポチュニティーズ・フォー・コントロールド・ドラッグ・デリバリー・ベースド・オン・シリコーン・ポリマー・テクノロジー (New opportunities for controlled drug delivery based on silicone polymer technology) (エス・ティー・ピー・ファーマ (S. T. P. Pharma) (1990)、6巻、33~40頁) ; エックス・トーマス (X. Thomas) およびダブリュー ケイ フィスター (W. K. Pfister) (エス・ティー・ピー・ファーマ・サイエンス (S. T. P. Pharma Sciences (1991)、1巻、38~46頁) ; ワイ ダブリュー チェン (Y. W. Chien) によるザ・ユース・オブ・バイオコンパチブル・ポリマーズ・イン・レート・コントロールド・ドラッグ・デリバリー

ー・システムズ (The use of biocompatible polymers in rate-controlled drug delivery systems) (ファーマシューティカル・テクノロジー (Pharmaceutical Technology) (1985)、9巻、50~66頁) ; ワイ ダブリュー チェンによるディベロプメント・コンセプツ・アンド・プラクティス・イン・トランスダーマル・セラピューティック・システムズ (Development concepts and practice in transdermal therapeutic systems) (トランスダーマル・コントロールド・システミック・メディケーションズ (Transdermal Controlled Systemic Medications)、チェン、ワイ ダブリュー (編者)、マルセル・デッカー・インク、ニューヨーク (1987)、25~81頁) ; エム シー ムゾルフ (M. C. Musolf) によるプレッシャー・センシティブ・アドヒーズィブズ (Pressure sensitive adhesives)、サイエンス・アンド・エンジニアリング (science and engineering) (トランスダーマル・コントロールド・システミック・メディ

ケーションズ、チェン、ワイ ダブリュー（編者）、マルセル・デッカー・インク、ニューヨーク（1987）、349～364頁）；ディベロプメント・オブ・プロセシズ・アンド・テクノロジー・フォー・アドヒーシブ・タイプ・トランスダーマル・セラピューティック・システムズ（Development of processes and technology for adhesive-type transdermal therapeutic systems）（トランスダーマル・コントロールド・システミック・メディケーションズ、チェン、ワイ ダブリュー（編者）、マルセル・デッカー・インク、ニューヨーク（1987）、365～378頁）；およ

びディー ジェイ ボバ（D. J. Bova）らによるプロダクト・ディベロプメント・アンド・テクノロジー・トランスファー・フォー・トランスダーマル・セラピューティック・システムズ（Product development and technology transfer for transdermal therapeutic systems）（トランスダーマル・コントロールド・システミック・メディケーションズ、チェン、ワイ ダブリュー（編者）、マルセル・デッカー・インク、ニューヨーク（1987）、379～396頁）に記載されている。

塩の形態では薬物は貯蔵壁を通過しないので、貯蔵しているあいだは塩の形態の薬物は貯蔵壁に浸透しない。システムが皮膚に適用されると、水が貯蔵壁を通過してコア中に浸透せねばならず、コア中で水が薬物およびシクロデキストリンおよびpH調整剤の一部を溶解する。溶液中でイオン化されず、錯体化されていない薬物の一部分は、貯蔵壁への浸透を開始する。これらの初期段階では、貯蔵壁の薬物濃度が安定な状態のレベルに達するまで、ゆっくりと薬物放出速度を増大させる。

臨床的には、一定の放出までの時間のずれにより、安定な薬物濃度が血しょう中で達成されるまでの遅れがのぼされる。このことは、前もって仕込まれた用量の薬物を与えるためのシステムが製造される前に、薬物で1つのコア貯蔵システムの貯蔵壁を充填することにより、避けることが可能である。貯蔵壁の充填によって、より速い薬物放出の初期の噴出が起こる。多数のコア貯蔵システムのばあいには、マトリックスを囲む任意の速度を限定するポリマー・メンブレンが充填

されるか、または追加の薬物を含む層をマトリックスに加える。接着層にも、

または接着層のみに薬物を充填することも可能である。薬物放出において重要な噴出または遅れは、充填される薬物の量を変化させることにより変えることができる。

皮膚透過のエンハンサー類を貯蔵壁または接着層に取り入れて、投与される薬物の皮膚透過性を改善してもよい。

前述の文献および特許には、本発明の経皮デリバリーシステムを製造するために用いることができる様々の材料および方法が記載されている。したがって、本発明はここにとくに開示された材料のほかのものを用いることを考える。

#### 実施例 1

##### デキサメデトミジンの溶解度に対するシクロデキストリンの効果

水性の2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン(2-HP- $\beta$ -CD)溶液(0~50% $m/V$ または0~349mM)中のデキサメデトミジン(DEX)の相-溶解度ダイヤグラムを異なる3種のpHにて決定した。過剰量の薬物をpH6.0、7.0および8.0のリン酸塩緩衝液(142mM)に加え、それらのpHの懸濁液を0.2M NaOHで再び調整した。懸濁液を水浴中10日間、32°Cで振とうした。平衡化ののち、DEXの飽和溶液をろ過、希釈し、DEXの濃度をRP-HPLCにより210nmで分析した。

DEXの溶解度に対する2-HP- $\beta$ -CDの効果は明らかであった(表1)。たとえば、50%( $m/V$ )の2-HP- $\beta$ -CDを緩衝液に加えることにより、D

EXの溶解度は19~99倍へと改善された。2-HP- $\beta$ -CDの影響は、溶液のpHが最も高いほど大きく、DEXは大部分がイオン化されず、水への溶解性が低い形態であった。

表 1 32℃でのデキサメデトミジンの溶解度に対する  
2-HP-β-シクロデキストリンの効果

C D 濃 度		D E X 溶 解 度 ( m g / m l )		
% (m/V)	(mM)	pH 6	pH 7	pH 8
0	0	1.953	0.224	0.134
5	35	7.064	1.600	1.232
10	70	10.017	3.043	2.256
15	105	12.796	4.906	3.767
30	209	20.939	9.326	7.199
50	349	36.824	12.846	13.259

#### 実施例 2

シリコーン貯蔵パッチからのデキサメデトミジンの放出速度に対するシクロデキストリンの効果

DEXの放出速度に対するシクロデキストリンの効果を貯蔵型シリコーン貯蔵パッチを用いて測定した。薬物とCDを1:1のモル比で含有する貯蔵部の典型的な組成は、

DEX HCl	200 μg
	(170 μg DEX塩基)
pH調整剤	1600 μg
2-HP-β-CD	1400 μg

およびCDを用いないばあい、

DEX HCl	2000 μg
	(1700 μg DEX塩基)
pH調整剤	2000 μg

であった。

トリス緩衝液 (TRIS)、リン酸三ナトリウム (TP)、リン酸二ナトリウム (DP)、リン酸ナトリウム (MP) またはリン酸二ナトリウムとリン酸ナトリウムの混合物 (50/50) (MP/DP) を用いてデバイスを緩衝化した。

2-HP-β-CDを3通りの異なる方法、

1) DEXと予め錯体を作らない



- 2) 練肉により調製されたDEXとCDとの包接錯体を用いる
  - 3) スプレー乾燥により調製されたDEXとCDとの包接錯体を用いる
- でデバイスに加えた。

いくつかのパッチでは、pH調整剤(DP)の量が $1600\mu\text{g}$ から $200\mu\text{g}$ へと減少するかまたは2-HP- $\gamma$ -CDが $\beta$ -誘導体のかわりに用いられた。

デバイス用シリコーンメンブレンは、10% (w/w) MDX-4240硬化剤とエラストマーとを混合することにより、MDX-4-4210メディカル・グレード・エラストマー(ダウ・コーニング(Dow Corning)、ミッドランド、ミシガン州)から製造された。60°C、1時間圧縮すると、混合物は白金触媒添加(ヒドロシリレーション(hydrosilylation))反応を介して加硫され(架橋)る。DEX HClを、pH調整添加剤および/またはシクロデキストリン類とともに加または用いずに一切れのシリコーンメンブレンに置いた。薬物と、存在するばあいには添加剤とを2つのメンブレンに封じ込めるために、ほかのシリコーンメンブレンをシラスティ

ック(商標)接着型B(Silastic<sup>TM</sup> Adhesive type B)(ダウ・コーニング、バルボンヌ(Valbonne)フランス国)を用いて前者に接着した。デバイスにおいて速度を限定するメンブレンの厚さは約 $120\mu\text{m}$ であり、薬物透過の表面積は $0.64\text{cm}^2$ あった。

インビトロでのデバイスからのDEXの放出を、 $34\pm 1^\circ\text{C}$ で拡散セル中で測定した。 $0.64\text{cm}^2$ のデバイスが拡散媒体にさらされるように、デバイスとガラスプレートで拡散セルに置いた。薬物放出に対する皮膚の影響を評価するために、一片の表皮をデバイスと緩衝溶液のあいだに置いた。両方のテストでレシーバー相としてpH7.4のリン酸塩緩衝液(100mM、3ml)を用いた。予め決めておいた時間で $250\mu\text{l}$ のサンプルを取り出し、再び新鮮な緩衝溶液中に置き、サンプル中のDEX濃度をRP-HPLCにて分析した。各放出ののちに、デバイスの実験pHを微小電極で測定した。

DEXが存在するかまたは存在しない、緩衝化されていないデバイスからのD

EX放出は無視できた(表2)。デバイスからのDEX放出速度は、デバイスのコア中のpHをpH調整剤を用いて上昇させることにより著しく増大した。たとえば、リン酸三ナトリウムはDEX放出速度を180倍増加させた。イオン化されていないDEX弱塩基のフラクションは、pHを増大させると増え、薬物の分配と透過が改善される。テストに用いた緩衝液については、DEX放出速度は25倍の範囲に渡って制御されることができた。

CD(DEXと予め錯体を形成することなく)を緩衝化されたデバイスに加えることにより、DEX放出は2.

7~5.5倍に増加した。CDの効果は、デバイスのコア中のpHが上昇するのとともに、増大した。最も大きい薬物放出の増大は、スプレー乾燥によって調製されたDEX-CD包接錯体を用いたばあいにえられた(表2)。典型的には、50%の薬物用量がこの種のデバイスから48時間で供給された。デバイスのコア中の緩衝液の量の減少(1600 $\mu$ gから200 $\mu$ g)も、シクロデキストリン誘導体の種類(2-HP- $\beta$ -CDから2-HP- $\gamma$ -CD)も、デバイスからのDEX放出速度に影響を及ぼさなかった(表2)。

表 2 32℃でのシリコネー貯蔵パッチからのデキサメデトミジン(DEX)の放出に対する2-  
H P-シクロデキストリン(CD)、その種類(βまたはγ)および緩衝液の量の効果  
M P=リン酸ナトリウム、D P=リン酸二ナトリウム、T P=リン酸  
三ナトリウムおよびT R I S=リン酸緩衝液(平均±S E、n=4~6)  
組成 パッチ中のp H 放出速度(μg/h/cm<sup>2</sup>) 増大因子a) 48時間の放出(%)

DEX HCl	-	0.094±0.008	0.0013±0.0003	41.5x	0.1 (72 h)
DEX+CD	-	0.114±0.065	0.054±0.031		2.8
DEX+MP	3.6±0.1	0.29±0.05	0.011±0.002		0.5
DEX+MP+CD	4.4±0.1	0.08±0.02	0.030±0.009	2.7x	1.2
DEX+MP/DP	4.8±0.1	7.82±0.84	0.294±0.024		14.4
DEX+MP/DP+CD	6.2±0.1	2.40±0.26	0.898±0.087	3.1x	39.7
DEX+DP	5.6±0.1	5.43±0.33	0.204±0.012		10.0
DEX+DP+CD	7.7±0.1	2.35±0.26	0.895±0.099	4.4x	42.2
[DEX+CD] <sup>b)</sup> +DP	7.6±0.1	1.91±0.15	0.736±0.059	3.6x	34.1
DEX+DP+CD	6.2±0.1	3.13±0.18	1.185±0.07	5.8x	53.1
(170 μg + 200 μg + 1400 μg)					
(DEX+CD) <sup>c)</sup>	5.4±0.1	0.05±0.01	0.015±0.003		0.7
(DEX+CD)+DP	7.7±0.1	3.17±0.22	1.027±0.07	5.0x	48.4
(DEX+CD)+DP	6.5±0.1	3.01±0.17	0.975±0.06	4.8x	42.7
(168 μg + 1403 μg + 200 μg)					
DEX+gCD+DP	7.7±0.2	2.50±0.04	0.847±0.01	4.6x	42.5
DEX+TP	6.4±0.1	6.44±0.22	0.242±0.008		12.1
DEX+TP+CD	10.3±0.2	2.13±0.25	0.811±0.098	3.4x	38.5
DEX+TRIS	9.2±0.1	4.27±0.33	0.161±0.013		7.6
DEX+TRIS+CD	9.0±0.1	2.44±0.26	0.877±0.100	5.5x	42.4

a) C D を用いないばあいの放出速度に対するC D を用いるばあいの放出速度  
b) [ ] = 練肉により調製されたD E X - C D 包接錯体  
c) ( ) = スプレ-乾燥により調製されたD E X - C D 包接錯体

【図1】

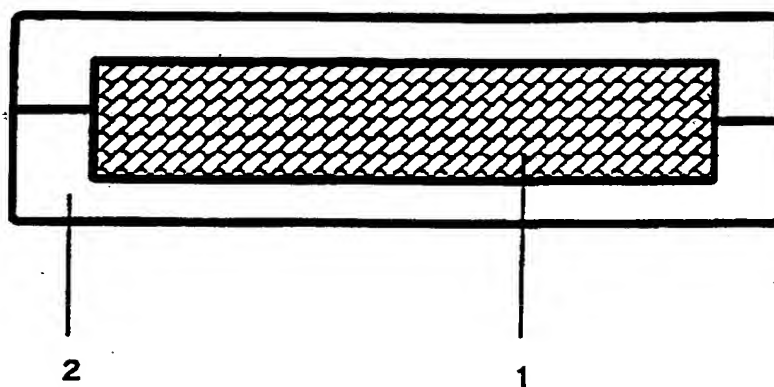


FIG. 1.

【図2】

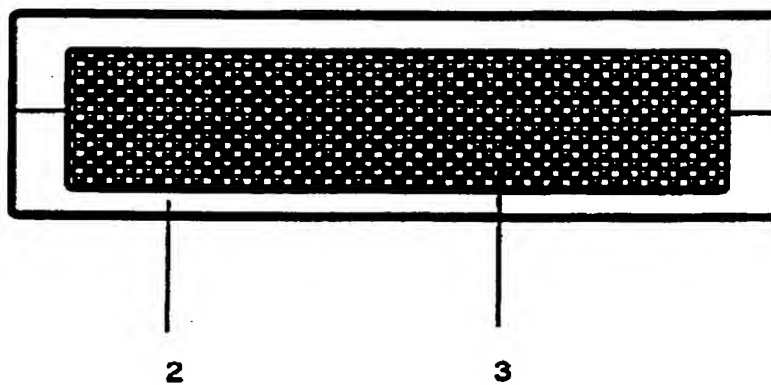
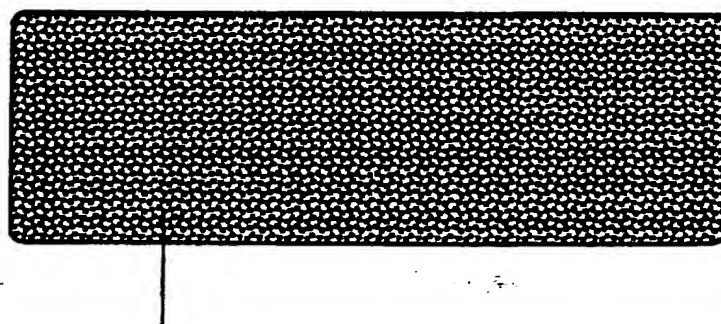


FIG 2.

【図3】



ポリマー・マトリックスにより囲まれる個々のコア

FIG. 3

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/FI 95/00358
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K9/70 A61K47/48 A61K31/415		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 21338 (ORION-YHTYMÄ OY) 10 December 1992 see the whole document	1-13
A	EP,A,0 463 653 (FARMITALIA CARLO ERBA SRL) 2 January 1992 see column 14, line 54 - column 15, line 4	1-13
A	WO,A,91 09592 (PHARMACIA AB) 11 July 1991 see page 5, line 21 - page 7, line 6 see page 12, line 10 - line 28 see page 29; example 12	1-13
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  8 November 1995		Date of mailing of the international search report  21.11.95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5811 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Boulois, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/FI 95/00358

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. CONTROLLED RELEASE, vol. 6, 1987 AMSTERDAM, pages 107-111, EBERT C.D. ET AL 'Development of a novel transdermal system design' see page 110; figures 7,9	1-13
A	EP,A,0 197 504 (MERCK & CO INC) 15 October 1986 see claim 1	1-13
A	WO,A,93 07858 (URTTI A. ET AL) 29 April 1993 see page 4, line 3 - line 10 see page 7, line 20 - page 9, line 2	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FI 95/00358

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9221338	10-12-92	AU-A- 1798192	08-01-93
		CA-A- 2110161	10-12-92
		EP-A- 0587819	23-03-94
		GB-A, B 2256367	09-12-92
		JP-T- 6507888	08-09-94
		NO-A- 934323	29-11-93
		NZ-A- 242717	25-03-94
		US-A- 5438067	01-08-95
EP-A-463653	02-01-92	DE-D- 69106947	09-03-95
		DE-T- 69106947	06-07-95
		JP-A- 4235927	25-08-92
WO-A-9109592	11-07-91	AU-B- 6973591	24-07-91
		EP-A- 0519926	30-12-92
		JP-T- 5504895	29-07-93
		US-A- 5120546	09-06-92
EP-A-197504	15-10-86	CA-A- 1272954	21-08-90
		DE-A- 3686897	12-11-92
		JP-A- 61275213	05-12-86
		US-A- 4756710	12-07-88
WO-A-9307858	29-04-93	AU-B- 661726	03-08-95
		AU-A- 2773292	21-05-93
		CA-A- 2120748	29-04-93
		EP-A- 0608306	03-08-94
		FI-A- 941696	13-04-94
		JP-T- 7500110	05-01-95
		NO-A- 941351	14-04-94

---

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, UA, US, UZ, VN

(72) 発明者 ウルッチ、アルト オラビ  
フィンランド共和国、フィン-70420 ク  
オピオ、イソカリ 29

(72) 発明者 スチーネン、マルヤ リーッタ  
フィンランド共和国、フィン-71800 シ  
ーリンイェルビ、リーサンチエ 2 ペー  
7

(72) 発明者 パローネン、チモ ペッテリ  
フィンランド共和国、フィン-70620 ク  
オピオ、キピネカツ 32